

## **Projekttitel: Untersuchung einer neuen Methode zur quantitativen Analyse der Protease-Aktivität in Sputum-Proben von CF-Patienten**

**Beteiligte Wissenschaftler:** Dr. med. Susanne Dittrich, Prof. Dr. med. Marcus Mall, Dario Frey, Zentrum für Translationale Lungenforschung des Universitätsklinikums Heidelberg

**Projektnummer:** **1605**

**Laufzeit:** 24 Monate  
Januar 2017 – Dezember 2018

**Beantragte Kosten:** **80.000 €**

### **Ziel des Projekts:**

Bei Mukoviszidose führt eine Entzündungsreaktion in den Atemwegen bereits in den ersten Lebensjahren zu einer Schädigung des Lungengewebes und einer stetigen Verschlechterung der Lungenfunktion. Neutrophile Granulozyten sind hierbei die vorherrschenden Entzündungszellen, welche gewebszersetzende Enzyme, sog. Proteasen, freisetzen. Diese Proteasen liegen entweder in freier Form oder gebunden an den Zellmembranen der Neutrophilen Granulozyten vor. Ziel des Projektes war es, die Bedeutung der Neutrophilen-Proteasen auf den Fortschritt der Lungenerkrankung unter Einsatz einer neuartigen Technologie zu studieren und zu überprüfen, ob der Nachweis von Proteasen als Biomarker zur klinischen Diagnostik der Schwere der Lungenerkrankung eingesetzt werden kann.

### **Ergebnisse:**

Im Verlauf der Studie wurde Sputum von 84 Mukoviszidose-Patienten untersucht. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass ein deutlicher Anteil der Protease Neutrophile Elastase auf der Zelloberfläche der Neutrophilen Granulozyten gebunden ist und mit anderen Entzündungsmarkern, der FEV<sub>1</sub> sowie der dynamischen Lungenüberblähung korreliert. Die Untersuchungen zeigten auch, dass Neutrophile Elastase mit der mikrobiellen Besiedlung der Atemwege assoziiert ist. Demnach ist der Nachweis von Neutrophiler Elastase durchaus als Biomarker zur klinischen Bewertung der Lungenerkrankung denkbar. Weitere Untersuchungen, vor allem auch über einen längeren Zeitraum durchgeführt, werden derzeit durchgeführt und sollen klären, ob der Nachweis von Neutrophiler Elastase als Biomarker für eine klinische Prognose verwendet werden kann. Weiterhin zeigte sich, dass alle von Neutrophilen Granulozyten sekretierte Proteasen, d. h. nicht nur die Neutrophile Elastase, im Zusammenspiel an der Entzündungsreaktion in der Lunge beteiligt sind. Bislang wurde der Ansatz verfolgt, einzelne Proteasen zu inhibieren und so die Entzündungsreaktionen in der Lunge zu beschränken. In Anbetracht der aktuellen Ergebnisse sollte überdacht werden, ob es als therapeutischer Ansatz sinnvoller wäre, mehrere anstelle einzelner Proteasen zu hemmen.